



日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

Ochc
09/854,671
RLS

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日
Date of Application:

2000年 9月27日

出願番号
Application Number:

特願2000-294842

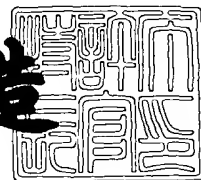
出願人
Applicant(s):

株式会社エム・エム・ティー
越智 隆弘
東芝セラミックス株式会社

2001年 4月27日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3035478

【書類名】 特許願

【整理番号】 TNP00-143

【提出日】 平成12年 9月27日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明の名称】 生体用部材

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県神戸市須磨区須磨寺町 1 - 3 - 7

 【氏名】 越智 隆弘

【特許出願人】

 【識別番号】 500097119

 【氏名又は名称】 株式会社エム・エム・ティー

【特許出願人】

 【識別番号】 500103720

 【氏名又は名称】 越智 隆弘

【特許出願人】

 【識別番号】 000221122

 【氏名又は名称】 東芝セラミックス株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100080746

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 中谷 武嗣

 【電話番号】 06-6344-0177

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 056122

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

特 2 0 0 0 - 2 9 4 8 4 2

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 生体用部材

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 少なくとも緻密な部分 1 とリン酸カルシウム系焼結体からなる多孔質の部分 2 を有する部材であって、該緻密な部分 1 は気孔率 0 % 以上 5 0 % 以下であり、該多孔質の部分 2 は気孔率 5 5 % 以上 8 5 % 以下であり、

かつ、該多孔質の部分 2 の気孔 3 は、ほぼ球状の気孔 3 の集まりからなり、平均気孔径が 5 0 μ m 以上 8 0 0 μ m 以下であり、

平均気孔径以上の大きさの気孔 3 がひとつあたり平均して 3 点以上の割合で直径 5 μ m 以上の連通孔を有し、かつ、該連通孔のうち、少なくとも平均して 1 点以上の割合で直径 2 5 μ m 以上の連通孔が形成されており、

かつ、該平均気孔径以上の大きさの気孔 3 が、平均してその気孔表面積の 5 0 % 以下の割合で、該連通孔として開口しており、

少なくとも該多孔質の部分 2 は乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことが可能なことを特徴とする生体用部材。

【請求項 2】 緻密な部分 1 が気孔率 0 % 以上 2 0 % 以下である請求項 1 記載の生体用部材。

【請求項 3】 少なくとも多孔質の部分 2 の気孔 3 がスラリーの攪拌起泡により形成されたものである請求項 1 又は 2 記載の生体用部材。

【請求項 4】 リン酸カルシウム系焼結体がハイドロキシアパタイトである請求項 1, 2 又は 3 記載の生体用部材。

【請求項 5】 気孔内表面に活性物質を付着させた請求項 1, 2, 3 又は 4 記載の生体用部材。

【請求項 6】 気孔 3 内に、骨形成細胞、自家骨髓細胞、同種骨髓細胞、胎児骨髓細胞、未分化幹細胞の内の少なくとも一つを導入した請求項 1, 2, 3 又は 4 記載の生体用部材。

【請求項 7】 気孔 3 内に、活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞、活性因子の遺伝子導入した自家骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した同種骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞の

内の少なくとも一つを導入した請求項 1, 2, 3 又は 4 記載の生体用部材。

【請求項 8】 気孔 3 内に薬剤を貯留した請求項 1, 2, 3 又は 4 記載の生体用部材。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、生体内において、骨を形成するために補助的に用いる部材であって、詳しくは傷病等により骨が欠損したり、切除した場合に、その部位に補填し、再び自分の骨を再生させるための生体用部材に関する。また、徐放剤としての利用も可能なものである。

【0002】

【従来の技術】

傷病による骨の欠損に対して、従来より金属、セラミックスを用いた人工的な骨、関節などが研究されている。そして、セラミックスとしてはアルミナ、ジルコニアなどが、強度および生体為害性がないことから実用化されている。一方、靱性や加工性に優れる金属では生体為害性がない等の点からチタンやその合金などが実用化されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、アルミナ、ジルコニア、チタン合金などはあくまでも骨を可能な限り無害な部材で置き換えたものであり、いつまで経っても生体になじまない死組織であることはかわりない。この様な組織は、成長期や老齢期など患者の加齢に合わせて変化するものではなく、つまり、成長期の患者に用いても当然成長せず、老齢期の患者に用いても他の骨に合わせて変形せず、患者に苦痛を強いることになる。また、長年の使用により、為害性がないといってもイオンの放出などは生じることが予想され、不安要因が無いわけではなかった。

【0004】

その後、本来の骨の組成に近いリン酸カルシウム系セラミックス焼結体が実用化されるに至った。リン酸三カルシウム、リン酸四カルシウム、ハイドロキシア

パタイトなどのリン酸カルシウム系セラミックスは、生体為害性が無く、また、生体内で馴染みやすく、特に多孔質体では徐々に自分の組織と結合したり、リン酸カルシウム系セラミックスを破骨細胞が浸食し、その後、浸食部に自分の骨が形成されたりすることがわかっている。

【 0 0 0 5 】

つまり、一度手術で挿入するだけで、その後、完全に自分の骨に入れ替わることも可能という優れた特徴を有している。ところが、そのリン酸カルシウム系セラミックスは、緻密体としなければ強度が弱い。

【 0 0 0 6 】

しかし、緻密体とすると前述の通り自分の骨と入れ替わりにくく、そのまま体内に残るなどして、本来の特徴を生かせない。また、強度が弱いために骨内に挿入するときに加圧すると、加圧面が崩れやすく扱いづらい面があった。

【 0 0 0 7 】

本出願は、先に出願した特願 2 0 0 0 - 1 4 8 5 6 1 号において、多孔質体の気孔の形状を特有なものとし、特に骨の再生の早い生体用部材を開示したが、本発明はそれを用途に合わせてさらに扱いやすく改良したものである。

【 0 0 0 8 】

つまり、リン酸カルシウム系セラミックスからなり、特願 2 0 0 0 - 1 4 8 5 6 1 号と同様に従来にない特徴的な気孔と特性を有する多孔質体を有しながら同時にその一部に緻密な部分を有するようにしたものを生体用部材として用いることにより、手術後に優れた回復力が望めるものを提供すると同時に、実際の手術に適するように主に強度的改良を施したものである。

【 0 0 0 9 】

更に言えば、先の発明以上に強度があり、施術部への打設による固定がいつでも容易になるものであり、または、術後に外部から負荷がかかっても十分形状が保てるものを提供するものである。

【 0 0 1 0 】

【課題を解決するための手段】

本発明は、少なくとも緻密な部分とリン酸カルシウム系焼結体からなる多孔質

の部分の有する部材であって、該緻密な部分は気孔率 0 % 以上 5 0 % 以下であり、該多孔質の部分は気孔率 5 5 % 以上 8 5 % 以下であり；かつ、該多孔質の部分の気孔は、ほぼ球状の気孔の集まりからなり；平均気孔径が 5 0 μm 以上 8 0 0 μm 以下であり；平均気孔径以上の大きさの気孔がひとつあたり平均して 3 点以上の割合で直径 5 μm 以上の連通孔（開口）を有し、かつ、該連通孔のうち、少なくとも平均して 1 点以上の割合で直径 2 5 μm 以上の連通孔が形成されており；かつ、平均気孔径以上の大きさの気孔が、平均してその気孔表面積の 5 0 % 以下の割合で、該連通孔として開口しており；さらに該多孔質の部分は乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことが可能なことを特徴とする生体用部材である（請求項 1）。

【 0 0 1 1 】

緻密な部分が気孔率 0 % 以上 2 0 % 以下であると好ましい（請求項 2）。

本発明においては、少なくとも多孔質の部分の気孔がスラリーの攪拌起泡により形成されたものであることが好ましい（請求項 3）。

リン酸カルシウム系焼結体がハイドロキシアパタイトであるのが好ましい（請求項 4）。

【 0 0 1 2 】

このような生体用部材の多孔質の部分の気孔内表面に活性物質を付着させると、好ましい（請求項 5）。

また、生体用部材の多孔質の部分の気孔内に、骨形成細胞、自家骨髓細胞、同種骨髓細胞、胎児骨髓細胞、未分化幹細胞の内の少なくとも一つを導入するのが好ましい（請求項 6）。

【 0 0 1 3 】

同様に、生体用部材の多孔質の部分の気孔内に、活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞、活性因子の遺伝子導入した自家骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した同種骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞の内の少なくとも一つを導入するのが好ましい（請求項 7）。

一方、多孔質の気孔内に薬剤を貯留すると徐放剤として使用することが可能となる（請求項 8）。

【 0 0 1 4 】

本発明の生体用部材は、その多孔質の部分がリン酸カルシウム系統結体であって、その気孔率が55%以上85%以下であり、かつ、該多孔質の部分は、ほぼ球状の気孔の集まりからなり、平均気孔径が50 μ m以上800 μ m以下であり、平均気孔径以上の大きさの気孔がひとつあたり平均して3点以上の割合で直径5 μ m以上の連通孔（開口）を有し、かつ、該連通孔のうち、少なくとも平均して1点以上の割合で直径25 μ m以上の連通孔が形成されているので、気孔内に血液や細胞が浸潤しやすい。

【 0 0 1 5 】

つまり、リン酸カルシウム系統結体から成るので骨の再生を促すことができる。気孔は、全体的にほぼ球状の気孔により形成されるので方向性が無く強度を保ちやすい。また、細胞の取り付く表面積を大きくすることができる。

【 0 0 1 6 】

多孔質の部分の気孔率は、55%以上85%以下であり、強度を保ちながら気孔の表面積を大きくすることが可能であり、骨の迅速な再生を可能とする。多孔質の部分の気孔径は平均50～800 μ mのものが適し、50 μ m未満では細胞の侵入が困難であり、800 μ mより大きいと強度低下と気孔の表面積の減少が生じてしまう。好ましくは、平均気孔径は100 μ m以上600 μ m以下である。さらに好ましくは100 μ m以上400 μ m以下である。多孔質の部分の気孔率は65%以上85%以下であることが好ましい。

【 0 0 1 7 】

本発明の多孔質の部分では、平均気孔径以上の大きさの気孔が、平均して3点以上の割合で直径5 μ m以上の連通孔（開口）を有しているので、隅々まで体液が浸潤する。

【 0 0 1 8 】

特に該連通孔のうち、少なくとも平均して1点以上の割合で直径25 μ m以上の連通孔が形成されているので、気孔内に体液に加えて細胞が侵入しやすくなる。

【 0 0 1 9 】

一般に人の細胞は $10\ \mu\text{m}$ 近くの大きさがあり、また成人の赤血球も $8\sim 9\ \mu\text{m}$ であり、よって連通孔は $25\ \mu\text{m}$ あれば十分効果があるが、連通孔を $40\ \mu\text{m}$ 以上としてやれば、酸素、栄養、細胞などの通過量が格段に向上し、好ましい。つまり、3点以上の割合で存在する直径 $5\ \mu\text{m}$ 以上の連通孔（開口）の中には1点以上の割合で直径 $40\ \mu\text{m}$ 以上の連通孔が存在することが好ましい。

【0020】

このように大きな連通孔を持ち、多くの気孔と三次元的に連通することで生体部材内全体の体液の循環を良くし、細胞も生体用部材の深部まで侵入しやすくなるのである。

【0021】

好ましくは、平均気孔径以上の気孔が、その内表面に平均して4点以上の割合で直径 $5\ \mu\text{m}$ 以上の連通孔を有し、そのうち1点以上の割合で $50\ \mu\text{m}$ 以上の直径の連通孔を有することが望ましい。さらに好ましくは、平均気孔径以上の気孔が平均して6点以上の割合で直径 $10\ \mu\text{m}$ 以上の連通孔を有することにより、気孔内への体液の循環が活発となる。この直径 $10\ \mu\text{m}$ 以上の連通孔のうち2点以上が直径 $50\ \mu\text{m}$ 以上であればさらに好ましい。

なお、前記の2点以上の割合の $50\ \mu\text{m}$ 以上の直径の連通孔は、その直径が $80\ \mu\text{m}$ 以上であれば特に好ましい。

【0022】

本発明の生体用部材では、平均気孔径以上の大きさの気孔が、平均してそのひとつの球状気孔の表面積の50%以下の割合で、該連通孔として開口していることが好ましいのは、連通孔として失われる気孔内表面積が50%より大きくなると細胞が付着するための表面積が小さくなりすぎてしまうからであり、強度にも影響を及ぼすようになるからである。好ましくは40%以下である。

【0023】

以上のような条件を備えたものにおいて、さらに本発明では体液や細胞が侵入し易いように少なくとも多孔質の部分では水および血液で気孔内表面を細部に渡って濡らすことができなければならない。

【0024】

本発明では、多孔質の部分の気孔が前記のような特定の状態のものを用いているので、また、内部にわたって構造が均一なので、乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことが可能である。

【0025】

このような多孔質体は、焼結体を必要により加工し、その後、洗浄、乾燥したものが、前処理無く、乾燥状態であっても例えば、水（純水）の中に一部を浸漬すると毛細管現象で水を吸い上げることができる。また、水を垂らすと内部を流れるようにして底部まで行き着くことができるという特性を備える。血液（全血）についても水と同様である。

【0026】

なお、「乾燥状態で」とは、界面活性剤を塗布したり、呼び水で予め濡らすなどの処理をしないことを言い、生体用に前処理無く用いることが可能となる。なお、この表現は、実際の使用方法を制限する意味ではない。

【0027】

そして、本発明ではこのような多孔質の部分と一体的に緻密な部分を有している。緻密な部分は多孔質の部分と同じくリン酸カルシウム系焼結体であれば好ましく、気孔率を低くすることにより強度を向上させている。このように多孔質の部分と緻密な部分を一体化することにより種々の効果を生じるようになる。

【0028】

緻密な部分が気孔率20%以下であると強度向上が十分にはかれ、好ましい。

緻密な部分がハイドロキシアパタイトの場合、気孔率を50%以下にすれば、曲げ強度が30～50MPa程度になり、さらに気孔率を20%以下にすれば、曲げ強度は80～150MPa程度となり、大きな負荷がかけられるようになり患者の骨から受ける荷重を支えるのに十分な強度となる。また、例えば打撃に耐え、一層手術等での取り扱いが行いやすくなる。

【0029】

緻密な部分が生体用部材全体の体積の50%以下であると、骨に置換できる多孔質の部分の部分が十分に取れ好ましい。

緻密な部分が外表面の一部に形成されていると、例えば骨に埋設するときに、

緻密な部分をたたき、挿入することができて好ましい（図2、図4、図6、図9）。

【0030】

緻密な部分が内部に形成されていると、体内で外表面の多孔質の部分が骨に置換されるまでの間、緻密な部分が生体用部材の強度を維持することができ好ましい（図3）。

緻密な部分が外表面の一部および内部に形成されていると、前記の両方の効果が得られて好ましい（図7、図8）。

【0031】

全体の形が三角錘状で底面が緻密な部分であると、実際の手術によく利用される形状となり、かつ打設可能となり好ましい（図4、図7）。そして、その円錐体の頂点付近に多孔質の膨大部を設けると、骨に挿入するときに膨大部の一部が削れ、余分な空間を埋めることができるので更に好ましい（図9）。

全体の形が円柱状で外周面のみが緻密な部分であると、例えば大腿骨、上腕骨などの棒状の骨の中間部を本発明の生体用部材だけで形成することができ、好ましい（図5）。

【0032】

全体の形が矩形で外表面の一面のみが緻密な部分であると、例えば大きな骨の一部に埋設するのに適し好ましい（図6）。

また、打撃の力を内部に伝達するために、打撃部から内部にむかって、垂直に緻密な部分を設けても良い（図7）。

【0033】

緻密な部分は、プラスチックハンマーなどの衝撃を生体用部材に全体的に伝えるために、ひとつの面全体に形成し、その厚みも3ミリ程度以上あることが望ましい。

緻密な部分の表面での面積を大きくする場合には多孔質の部分に対する血液や細胞の透過を妨げないように緻密な部分に小孔を設けると良い。そして、この小孔内は多孔質の部分で充填されてもよい。

【0034】

本発明の生体用部材においては、多孔質の部分における任意の平らな断面にあられる気孔において、平均気孔径以上の気孔径としてあられる気孔の平面積の合計が該断面全体の平面積の 2 5 ~ 6 0 % であることが好ましい。2 5 % 未満では気孔部が小さくなり、細胞侵入が難しくなり、6 0 % より大きいと強度的に弱くなりやすい。より好ましくは、3 5 ~ 5 5 % である。さらに好ましくは、4 0 ~ 5 0 % である。

【 0 0 3 5 】

多孔質の部分において、気孔と気孔が重なり合って形成される連通孔の円周部が、リン酸カルシウム粒子ひとつの厚みから成ると、結果的に表面積を増すことになり、好ましい。

【 0 0 3 6 】

本発明において、多孔質の部分の気孔がスラリーの攪拌起泡により形成することが好ましいのは、スラリーを起泡させることにより製造するとほぼ球状で連通孔が多く大きいという特徴的な気孔形状を維持しながら全体にわたって気孔径の制御が容易であるためである。

【 0 0 3 7 】

本発明の生体用部材は、特に多孔質の部分がリン酸カルシウム系統結体の中でも特に強度においてすぐれているハイドロキシアパタイトから成ることが好ましいが、その純度も 9 8 % 以上が好ましく、1 0 0 % であれば特によい。緻密な部分も同様にハイドロキシアパタイトから成ることが好ましい。

【 0 0 3 8 】

このような生体用部材の多孔質の部分の気孔内表面に活性物質を付着させると、骨の再生がいっそう早まり、好ましい。活性物質は細胞接着促進物質、細胞増殖促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、血管新生促進物質の 1 種または 2 種以上の組合わせから成ることが好ましい。

【 0 0 3 9 】

また、生体用部材の多孔質の部分の気孔内に骨形成細胞、自家骨髓細胞、同種骨髓細胞、胎児骨髓細胞、未分化幹細胞の内の少なくとも一つを導入すると、やはり骨の再生が早まり好ましい。

【0040】

同様に、生体用部材の多孔質の部分の気孔内に活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞、活性因子の遺伝子導入した自家骨髄細胞、活性因子の遺伝子導入した同種骨髄細胞、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髄細胞、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞の内の少なくとも一つを導入すると、やはり骨の再生が早まり好ましい。このように多孔質の部分の気孔内に各種細胞を遺伝子導入した各種細胞を導入する場合には、もちろん各種活性物質を併用してもよい。

【0041】

多孔質の気孔内に薬剤を貯留すると徐放剤となるが、例えば緻密な部分の表面割合を調整することにより、薬剤の徐放量を調整でき、また、薬剤が溶出するのに方向性を持たせることができる。

【0042】

【発明の実施の形態】

図1及び図2は、本発明の第1の実施の形態を示す。例えば、手術により、本発明の生体用部材を導入する際には、病気や怪我により切除しなければならない部分を予め取除き、その欠損部の状況により適当な大きさと形状の生体用部材を準備する。この時、骨の外表面が緻密な部分1となるように生体用部材の形状、大きさを選定し、必要があれば加工する。挿入に際しては、多孔質の部分2が骨の内部に位置し、緻密な部分1が骨の外表面と同じ面を成すように配置する。

【0043】

この時、緻密な部分1に当て木を当てるなどして、衝撃が小さくなるようにして、木槌などで少しずつたたき込む。多孔質の部分2は骨と接触し多少表面が欠けることもあるが、欠けた粉は余分な空間部を埋める働きをするので骨と生体用部材の間に余分な空間が残ってしまうよりもむしろ好ましい。緻密な部分1は打設に耐え、打設面が粉碎されにくくなる。さらに全体として形状を維持し、骨の外表面を形成するのによい。打撃を与えれば緻密な部分1に亀裂が入る場合もあるが、粉々に粉碎されることはないので、術後の回復には影響ない。

【0044】

緻密な部分1はアパタイトの緻密体であることが好ましい。

なお、緻密な部分 1 には、生体用部材を埋設・使用するときにかかる荷重の程度により必要があれば、アパタイトの緻密体に替えて、チタンなどの金属材やアルミナなどのセラミックスを用いても良いし、アパタイトのコーティングを施したチタンなどの金属材やアルミナなどのセラミックスを用いても良い。

【 0 0 4 5 】

本発明の生体用部材は、その多孔質の部分 2 はスラリーを起泡させ、気泡を固定し焼成することにより形成される。このとき、スラリー原料中のリン酸カルシウム粒子は、平均粒径がサブミクロンオーダー（すなわち、 $0.1\mu\text{m}$ 以上 $1\mu\text{m}$ 未満）の粒径であることが好ましく、最大粒径もサブミクロンオーダーであることが好ましい。

【 0 0 4 6 】

また、起泡量を変えた 2 種類以上のスラリーを使って製造しても良いし、予め緻密な部分 1 を通常のファインセラミックスの成形方法により形成しておき、その上に起泡スラリーを流して固定しても良いし、別々に形成された緻密な部分 1 と多孔質の部分 2 を焼成の前または後に接着し、固定しても良い。

このような場合、緻密な部分 1 と多孔質の部分 2 の間に、中間的な性質を有する中間層を配置しても良い。

【 0 0 4 7 】

また、気孔 3 は、ほぼ球状に形成されているが、隣りの気孔 3 と接してその界面に連通孔を形成する場合は、平面形状が二つの円を一部重ねて描いたときの輪郭のような形状となる。この様な形状を用いるのは、表面積を大きくする目的からである。本発明の生体用部材の気孔 3 同士の境目である連通孔は、ピーズの焼き抜きによるものと比べれば格段に広く、かつ焼結後であっても連通孔の円周上にエッジが鋭く残されている。

【 0 0 4 8 】

この違いは、特開平 1 0 - 1 6 7 8 5 3 号にも連通孔の円周部が鋭く形成された多孔体が開示されているが焼き抜きによるため、やはり連通孔が $10\mu\text{m}$ 以下と小さいことから分かる。

エッジは血液など体液を流通させやすくする目的でエッチングなどにより若干

であれば落としても良い。

【 0 0 4 9 】

なお、本発明で、平均気孔径以上の大きさの気孔 3 について各種限定したのは、実際に気孔 3 としては平均気孔径付近より大きなもののほうが効果などの面において影響が極めて大きいからである。

【 0 0 5 0 】

ところで、本発明の平均気孔径は、例えば樹脂包埋により測定することができる。そして、その 5 0 % 体積気孔径（すなわち大きな気孔 3（または小さな気孔 3）から体積を積算していき、その値がちょうど気孔 3 … 全体の 5 0 % になったときの気孔 3 の径）を平均気孔径としている。

【 0 0 5 1 】

本発明の部材は、気孔 3 同士が大きな連通孔で互いに繋がっているので部材の内部の部位においても迅速に骨に置換され始める。

平均気孔径以上の気孔 3 を中心に迅速に全体に血液が行き渡るので、平均気孔径以下の小さな気孔 3 においても大きな気孔 3 と同様に血液などが行き渡る。

【 0 0 5 2 】

本発明の生体用部材は、多孔質の部分 2 において、その最大気孔径が平均気孔径の 3 倍以内であることが好ましい。局所的に大きすぎる気孔 3 は強度、細胞附着性の面から好ましくない。好ましくは、2 倍以内である。

【 0 0 5 3 】

図 1 0 及び図 1 1 のグラフは、気孔率が 3 0 0 μ m および 1 9 0 μ m の焼結体の気孔 3 の累積体積分率である。本発明では、このグラフ図のように、平均気孔径の \pm 3 0 % の範囲内に、全気孔の 5 0 % 以上が含まれるのが好ましい。

【 0 0 5 4 】

また、2 0 μ m 以下の気孔の累積体積分率は、ほぼ 0 であることが好ましく、加えて、多孔質の部分 2（リン酸カルシウム多孔体）の骨格表面を微視的に観察しても、殆ど気孔が無く、リン酸カルシウム粒子の丸みによる凹凸のみが存在することが好ましい。

【 0 0 5 5 】

また、本発明は、このように内部に血液などが全体的に侵入しやすく表面積が大きいという特徴を利用して、気孔内表面に各種の骨を形成するに適するものなどをコーティングすることができる。

【 0 0 5 6 】

コーティングさせるものとしては、細胞接着促進物質、細胞増殖促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、血管新生促進物質などの活性物質や細胞および遺伝子組換えを施した細胞などの内の少なくとも一つである。

【 0 0 5 7 】

これらは、液状にし、また、培養液中で培養したものを、本発明の生体用部材の特性を利用し、隅々まで浸透させる。一般には浸漬すれば容易に全体に行き渡るが、細胞培養などで細胞が大きな場合や粘性の大きな場合などは、生体部材のある面に負圧をかけて吸引することができる。いずれにしても、全体に対する浸透性の良さと表面への付着性の良さの両方を兼ね備える本発明の生体用部材を利用することにより、従来の製品ではできなかった厚肉な部材であっても中心部まで一様に行き渡らせることができる。

【 0 0 5 8 】

図 3 は、第 2 の実施の形態を示し、多孔質の部分 2 が円筒体であって、緻密な部分 1 が、多孔質の部分 2 の内部に収納されて設けられる円柱体とされる。この場合、緻密な部分 1 が内部に形成されているので、主に大きな荷重がかかる場合など、外部からの負荷に耐えるのに適する。すなわち、外表面の多孔質の部分 2 の外表面が骨に置換・再生されて強度が出るまでの間、多孔質の部分 2 を保護し、生体用部材の強度を維持することができ好ましい。

【 0 0 5 9 】

緻密な部分 1 が多孔質の部分 2 の内部に形成されるので、緻密な部分 1 が荷重を支え、多孔質の部分 2 を守る役目をする。この場合、緻密な部分 1 はアパタイトの緻密体であることが好ましい。

【 0 0 6 0 】

図 4 は、第 3 の実施の形態を示し、全体の形が三角錐状で、底面側が緻密な部分 1 であって、頂点側が多孔質の部分 2 とされる。この形状は、実際の手術によ

く利用される形状である。そして、緻密な部分 1 を打って、この生体用部材を打設することができる。

【 0 0 6 1 】

図 5 は、第 4 の実施の形態を示し、緻密な部分 1 が円筒体であって、多孔質の部分 2 がその円筒体の内部に収納状に設けられる円柱体とされる。つまり、緻密な円筒体の中に多孔質の円柱体が打設により、打ち込んで一体化される。この場合、例えば、大腿骨、上腕骨などの棒状の骨の中間部を本発明の生体用部材だけで形成することができ、好ましい。

【 0 0 6 2 】

図 6 は、第 5 の実施の形態を示し、全体の形状が直方体であって、外表面の一面のみが緻密な部分 1 とされる。例えば大きな骨の一部に埋設するのに適し、好ましい。

【 0 0 6 3 】

図 7 は、第 6 の実施の形態を示し、緻密な部分 1 が外表面の一部及び内部に形成される。具体的には、全体の形が三角錐状で、底面が緻密な部分 1 である。そして、打撃部（底面）から内部に向う方向に、垂直に緻密な部分 1 が設けられる。

【 0 0 6 4 】

上述の構成により、例えば、骨に埋設するときに、緻密な部分 1 をたたいて挿入することができる。また、外表面の多孔質の部分 2 が骨に置換されるまでの間、生体用部材の強度を維持することができ好ましい。また、打撃部から内部に向かって、垂直に緻密な部分 1 が設けられるので、打撃の力が内部に効率良く伝達される。

【 0 0 6 5 】

図 8 は、第 7 の実施の形態を示し、全体形状が円柱であって、略円筒型の多孔質の部分 2 の外曲面側と内曲面側に緻密な部分 1、1 が設けられている。そして、略円筒型の多孔質の部分 2 の外曲面側と内曲面側の緻密な部分 1、1 は、所定高さに放射線方向に設けられた枝部 5 …にて連結されている。

【 0 0 6 6 】

上述の構成により、例えば、骨に埋設するとき、緻密な部分 1 のうち略円筒型の多孔質の部分 2 の内曲面側の緻密な部分 1 をたたき、挿入することができて好ましい。また、多孔質の部分 2 が骨に置換されるまでの間、生体用部材の強度を維持することができて好ましい。

【 0 0 6 7 】

図 9 は、第 8 の実施の形態を示し、全体形状が略円錐体であって、円錐体の頂点付近に多孔質の膨大部 4 が設けられる。骨に挿入するとき、膨大部 4 の一部が割れ、余分な空間を埋めることができるので好ましい。

【 0 0 6 8 】

【実施例】

実施例 1：生体用部材としてアパタイト 1 0 0 %、多孔質部（多孔質の部分 2）は図 1 のような（図 1 は実際には平均気孔径 1 5 0 μ m である）気孔形状を有する気孔率 7 5 %、平均気孔径 3 0 0 μ m、緻密部（緻密な部分 1）は気孔率 1 0 %で、およそ底面の直径 2 0 m m、高さ 2 6 m m となるように円錐を作成した。緻密部は底面に厚さ 3 m m だけ用い、他は多孔質部とした。

【 0 0 6 9 】

これを金属に正確に形成された底面の直径 2 0 m m、高さ 2 5 m m の穴に木槌で緻密部を軽くたたきながら挿入した。緻密部は割れることなく完全に挿入できた。挿入後、取り出してみると円錐の側面は、一部多孔質部が粉末状に欠け、金属型の穴に適合していた。

この取り出した円錐体に、血液を 0. 5 m l 滴下したところ多孔質部においてはスポンジ上に滴下したように瞬時に全てを吸収した。

【 0 0 7 0 】

実施例 1 に対する比較例 1：上記実施例と同様に、緻密部を有さず、多孔質部だけから成る円錐（底面の直径がおよそ 2 0 m m）を金属型にたたき込んだところ、斜面部が一部潰れて粉末化したことは同様であったが、打撃部の一部が粉碎され粉末化していた。この取り出した円錐体に、血液を 0. 5 m l 滴下したところ多孔質部においてはスポンジ上に滴下したように瞬時に全てを吸収した。

【 0 0 7 1 】

実施例 2 : 直径 2 5 m m、内径 2 0 m m、高さ 3 7. 5 m m の緻密なアパタイトの円筒体を作成し、その中に多孔質部を形成するためのアパタイトスラリーを充填し、乾燥し、焼成した。できあがった焼結体は、多孔質部の気孔率 7 5 %、直径 2 0 m m、高さ 2 0 m m の円筒体であった。焼結体は、上下からの圧縮に 2 0 0 M P a まで耐えた。

【 0 0 7 2 】

実施例 3 : 直径 2 0 m m、内径 1 4 m m、高さ 2 0 m m の緻密なアパタイト焼結体の円筒体を作成し、その中にアパタイトスラリーから作成した多孔質焼結体から成る直径 1 4. 1 m m、高さ 2 0 m m の円筒体を挿入した。焼結体は、上下からの圧縮に 2 8 0 M P a まで耐えた。

【 0 0 7 3 】

実施例 2 ・実施例 3 に対する比較例 2 : 直径 2 0 m m、高さ 3 0 m m、気孔率 7 5 % の多孔質アパタイト焼結体の円筒体を作成した。焼結体は、上下からの圧縮に 1 7 M P a まで耐えた。

【 0 0 7 4 】

実施例 4 : 気孔率が 7 5 % で、図 1 と同様の気孔形状を有する平均気孔径が 1 5 0 μ m、3 0 0 μ m、6 0 0 μ m のハイドロキシアパタイト 1 0 0 % 焼結体から成る生体用部材角柱体 ϕ 6 \times 1 5 m m を準備した。それらをラビットの大腿骨に埋め込み、術後 1 週、3 週、6 週間後に取り出しホルマリン固定、脱灰処理後、ヘマトキシリン・エオジン染色し光学顕微鏡にてハイドロキシアパタイト内の組織侵入、骨新生の様子を観察した。結果を以下の①～③に示す。

【 0 0 7 5 】

① 術後 1 週間後には平均気孔径 1 5 0 μ m、3 0 0 μ m、6 0 0 μ m の 3 種類ともに内部の気孔 3 …すべてに血管を伴う肉芽組織を認めた。骨新生はハイドロキシアパタイト表層にわずかに認めるのみであった。

【 0 0 7 6 】

② 術後 3 週間後には ϕ 6 m m の円柱のほぼ最深部（中央部）まで気孔 3 の辺縁に張り付くように骨新生がみられ骨新生部の表面積を測定したところ平均気孔径が 6 0 0 μ m よりは 3 0 0 μ m が、3 0 0 μ m よりは 1 5 0 μ m のほうが有意

差は認めないものの上回っていた。

【0077】

③ 術後6週間後には②の骨新生に加えて全ての気孔径において気孔3内に骨髄細胞が観察され造血機能をもちハイドロキシアパタイトを埋め込む前の骨髄に近い状態になったと考えられる。

【0078】

実施例5：気孔率75%で図1と同様の気孔形状を有する平均気孔径300 μ mで ϕ 10 \times 6mmの本発明の生体用部材の多孔質の部分に相当する円柱を(a)成長因子なし(b)VEGF血管内皮増殖因子3 μ g/blockを添加の2種類をマウスの広背筋筋膜下に移植した。移植後3週間後に取り出しアパタイト内の組織を観察した。その結果を、以下の④⑤に示す。

④ 成長因子なしでは細胞の進入がアパタイトの表層から約1mm程度にすぎなかった。

⑤ VEGF添加例ではアパタイトの中心部にまで細胞の進入を認めた(表層から3mm \sim 4mm以上細胞が進入していることとなる)。

【0079】

この様に、本発明の生体用部材では、多孔質の部分2においてほぼ球状の気孔3ができ、一方、多数の大きな連通孔が確保されているから単位体積当たりの表面積が格段に大きく、毛細管現象で内部まで体液が行き渡り、血液と接触する割合が高く、より多くの細胞が付着しやすい。

【0080】

さらに、活性物質などを全体に行き渡らせることができ、また、表面に付着させやすくなり、種々の活性物質を付着させたものや細胞導入をしたものが作製しやすく、さらにその後の培養も容易で、それを患者に用いることにより術後の著しい回復が可能となるものである。

【0081】

本発明は骨に欠損が生じた場合に用いるのみならず、生体内に留置し、長期に渡って薬剤を放出する徐放剤にも応用可能である。また、本生体用部材の中心部に強度向上などを目的として緻密な部材を適宜配置しても多孔質の部分2だけで

体液の循環が可能のため、本発明の効果は十分に期待できる。

【0082】

【発明の効果】

（請求項1によれば）多孔質の部分2に於て、気孔3内に血液や細胞が浸潤しやすい。また、骨の再生を促すことができる。また、緻密な部分1を有するので、強度を保ちやすい。また、細胞の取付く表面積を大きくすることができる。そして、多孔質の部分2と緻密な部分1とを同時に有することにより、強度を保ちながら、気孔3の表面積を大きくすることが可能であり、骨の迅速な再生を可能とする。

【0083】

また、隔々まで体液が浸潤する。また、気孔3内に体液に加えて細胞が侵入しやすくなる。また、酸素、栄養、細胞などの通過量が各段に向上し、好ましい。また、生体部材内全体の体液の循環を良くし、細胞も生体用部材の深部まで侵入しやすくなる。

【0084】

また、乾燥状態で、水及び血液の滴下により全体を濡らすことが可能である。また、前処理なしで乾燥状態であっても、例えば、水の中に一部を浸漬すると、毛細管現象で水を吸上げることができる。また、水を垂らすと、内部を流れるようにして底部まで行き着くことができる。また、生体用に前処理無しで用いることが可能である。また、気孔率を低くすることにより、強度を向上させている。また、骨に置換できる多孔質の部分2が十分にとれる。

【0085】

（請求項2によれば）強度向上が十分に図れ、好ましい。曲げ強度が80～150 MPa程度となり、大きな負荷がかけられるようになり、例えば打撃に耐え、一層手術等での取扱いが行いやすくなる。また、患者の骨から受ける荷重を支えるのに十分な強度となる。

【0086】

（請求項3によれば）スラリーを起泡させることにより製造すると、ほぼ球状で連通孔が多く大きいという特徴的な気孔形状を維持しながら気孔径の制御を容

易に行うことができる。

【 0 0 8 7 】

(請求項 4 によれば) ハイドロキシアパタイトは、リン酸カルシウム系焼結体の中でも特に強度においてすぐれているので、大きな負荷がかけられるようになり、例えば打撃に耐え、一層手術等での取扱いが行いやすくなる。また、患者の骨から受ける荷重を支えるのに十分な強度となる。

【 0 0 8 8 】

(請求項 5 によれば) 骨の再生が一層早くなり、好ましい。

(請求項 6 によれば) 骨の再生が早まり、好ましい。

(請求項 7 によれば) 骨の再生が早まり、好ましい。

【 0 0 8 9 】

(請求項 8 によれば) 徐放剤として使用することができる。すなわち、緻密な部分 1 の表面割合を調整することにより、薬剤の徐放量を調整でき、また、薬剤が溶出するのに方向性を持たせることができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の生体用部材の多孔質部の様子を示す写真図である。

【図 2】

第 1 の実施の形態を示す斜視図である。

【図 3】

第 2 の実施の形態を示す斜視図である。

【図 4】

第 3 の実施の形態を示す斜視図である。

【図 5】

第 4 の実施の形態を示す斜視図である。

【図 6】

第 5 の実施の形態を示す斜視図である。

【図 7】

第 6 の実施の形態を示す斜視図である。

【図 8】

第 7 の実施の形態を示す斜視図である。

【図 9】

第 8 の実施の形態を示す斜視図である。

【図10】

本発明の実施例の生体用部材の気孔分布の様子を示すグラフ図である。

【図11】

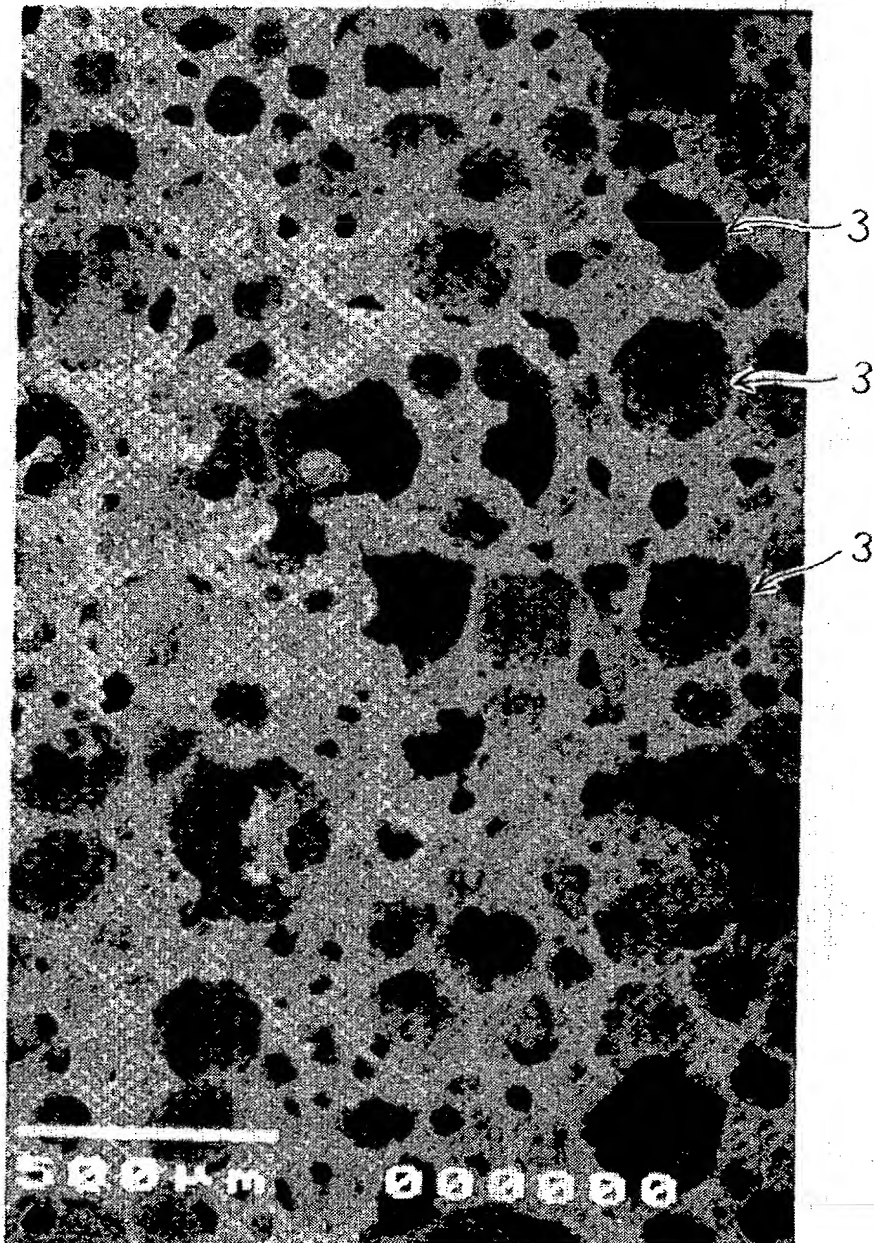
本発明の他の実施例の生体用部材の気孔分布の様子を示すグラフ図である。

【符号の説明】

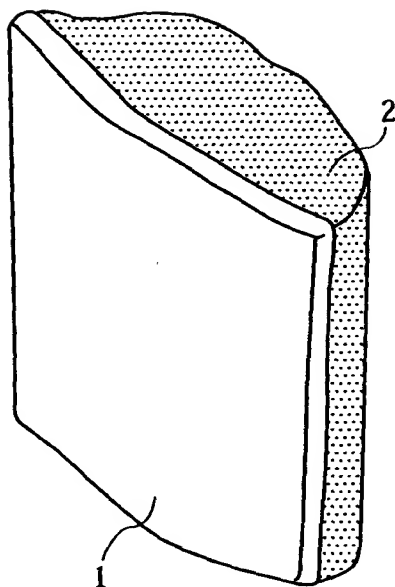
- 1 緻密な部分
- 2 多孔質の部分
- 3 気孔

【書類名】 図面

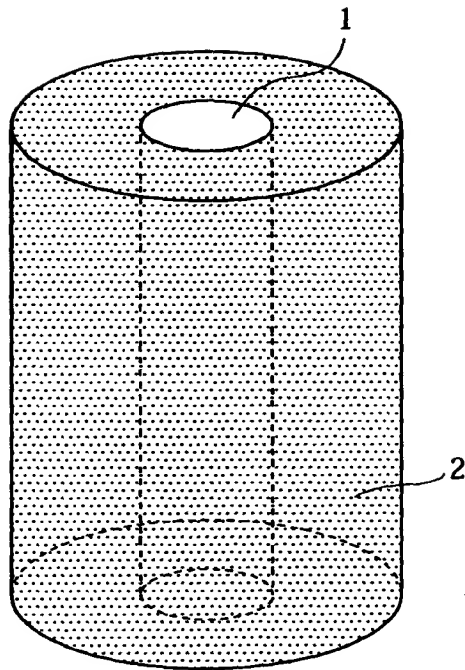
【図1】



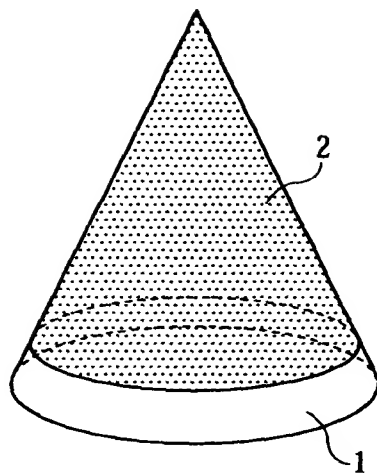
【図 2】



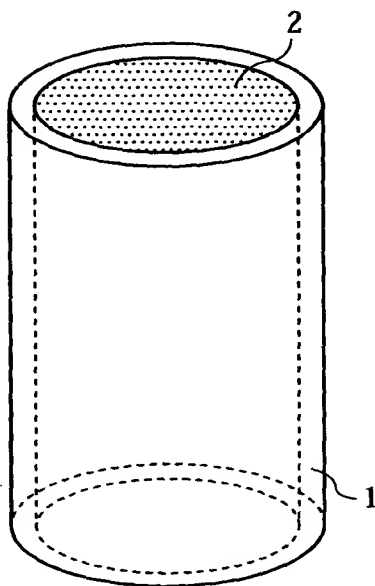
【図 3】



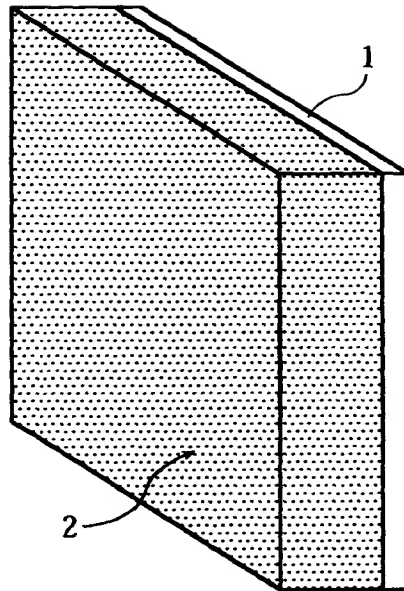
【図 4】



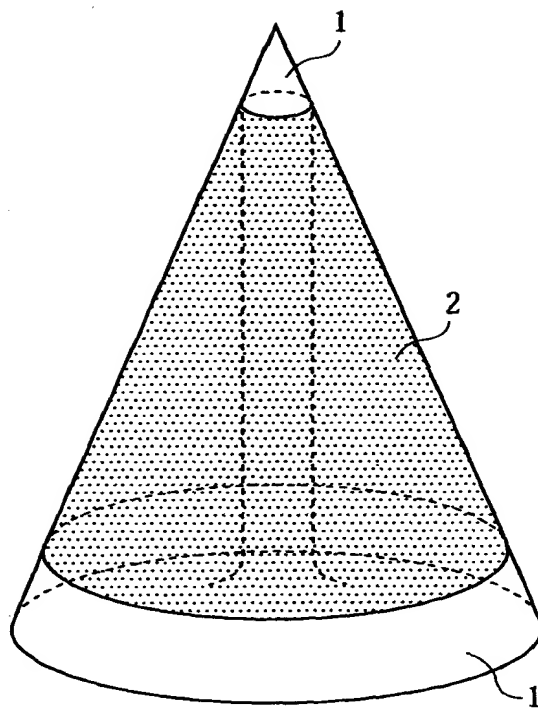
【図 5】



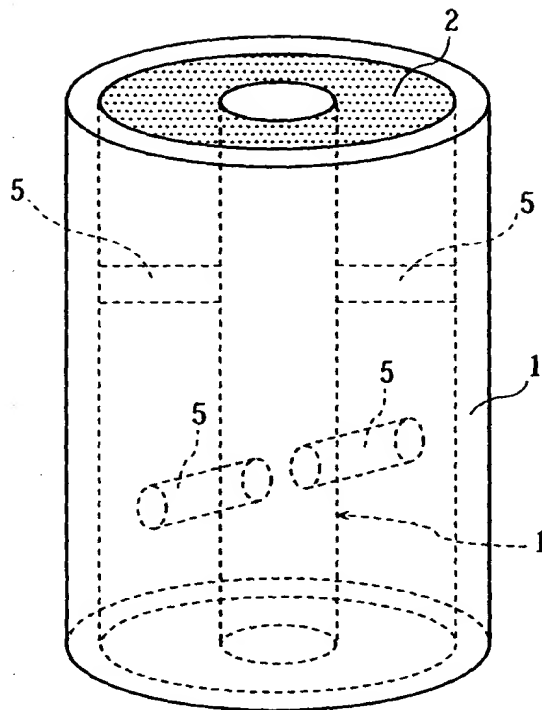
【図 6】



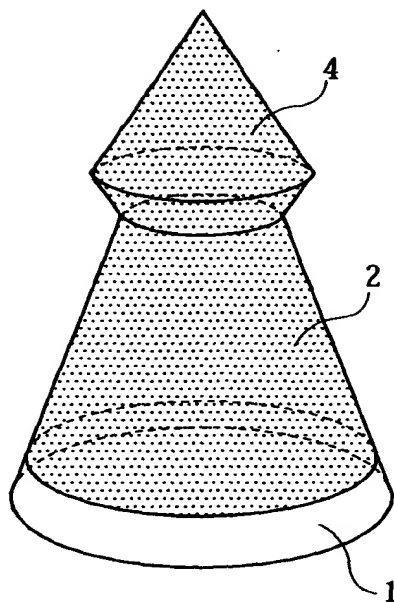
【図7】



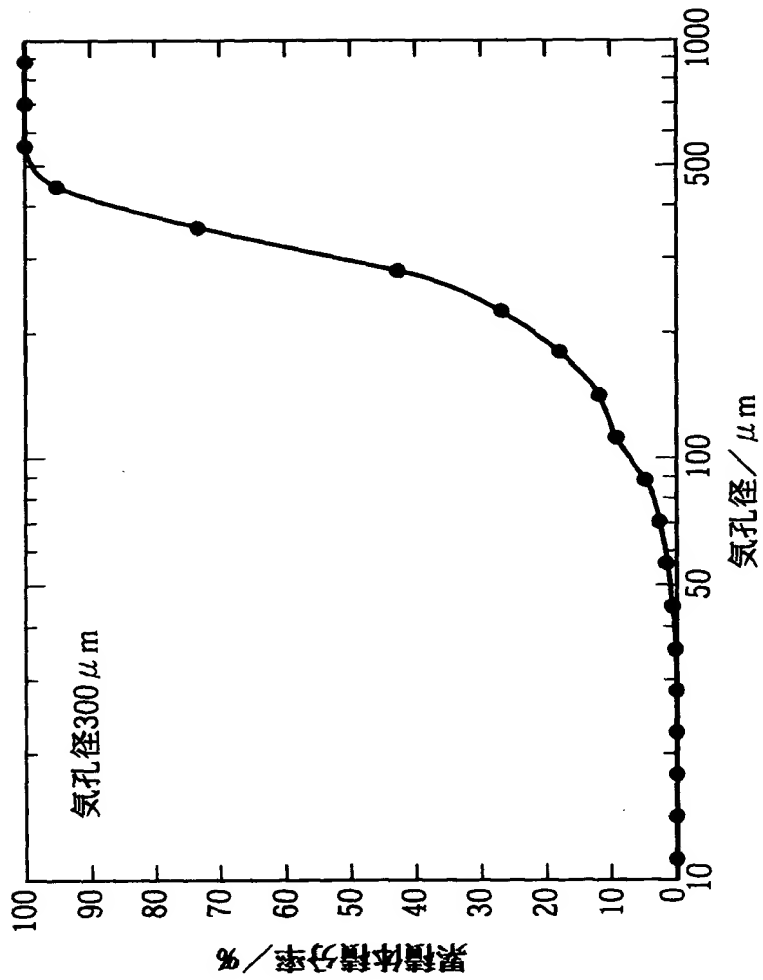
【図8】



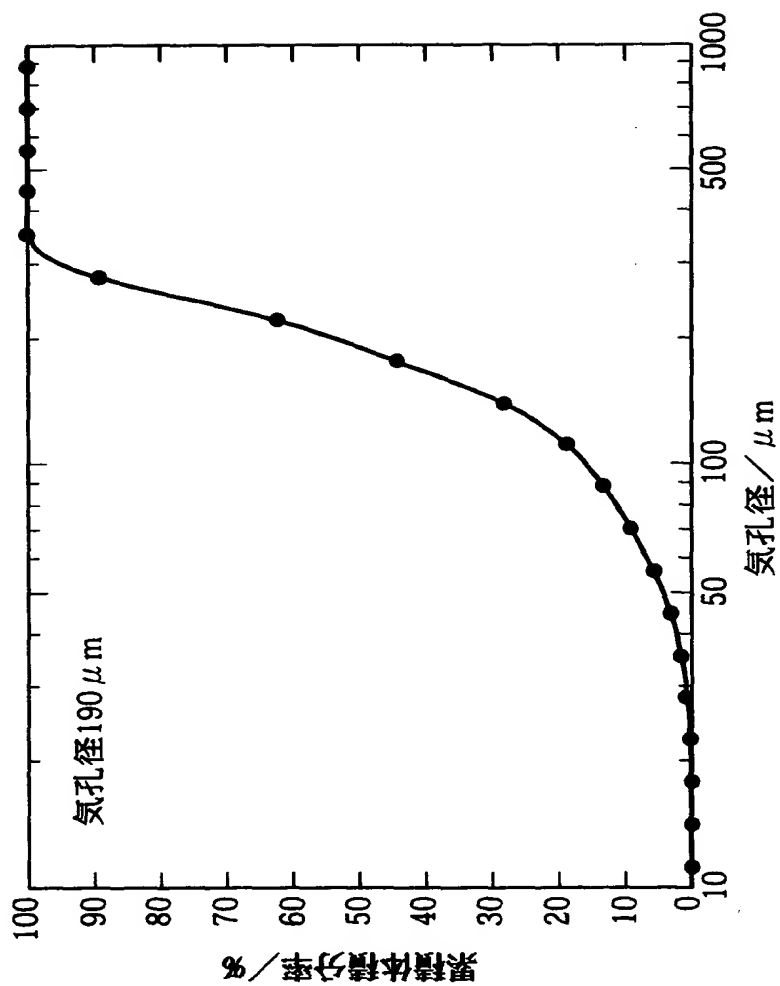
【図 9】



【図10】



【図 11】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 適度な強度があり、施術部への打設による固定が容易であるとともに、術後に外部から負荷がかかっても十分形状が保てるものを提供するものである。

【解決手段】 少なくとも緻密な部分 1 とリン酸カルシウム系焼結体からなる多孔質の部分 2 を有する部材である。緻密な部分 1 は気孔率 0 % 以上 5 0 % 以下である。多孔質の部分 2 は気孔率 5 5 % 以上 8 5 % 以下である。多孔質の部分 2 の気孔は、ほぼ球状の気孔の集まりからなる。多孔質の部分 2 の平均気孔径が 5 0 μ m 以上 8 0 0 μ m 以下である。平均気孔径以上の大きさの気孔がひとつあたり平均して 3 点以上の割合で直径 5 μ m 以上の連通孔を有する。連通孔のうち、少なくとも平均して 1 点以上の割合で直径 2 5 μ m 以上の連通孔が形成される。平均気孔径以上の大きさの気孔が、平均してその気孔表面積の 5 0 % 以下の割合で、連通孔として開口している。

【選択図】 図 2

特 2 0 0 0 - 2 9 4 8 4 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 0 0 9 7 1 1 9]

1. 変更年月日	2 0 0 0 年 3 月 6 日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府中央区谷町 5 丁目 3 番 1 7 号
氏 名	株式会社エム・エム・ティー

特 2 0 0 0 - 2 9 4 8 4 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 0 1 0 3 7 2 0]

1. 変更年月日 2 0 0 0 年 3 月 6 日

[変更理由] 新規登録

住 所 兵庫県神戸市須磨区須磨寺町 1 - 3 - 7

氏 名 越智 隆弘

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 2 2 1 1 2 2]

1. 変更年月日	1 9 9 9 年 9 月 8 日
[変更理由]	住所変更
住 所	東京都新宿区西新宿七丁目 5 番 2 5 号
氏 名	東芝セラミックス株式会社